

الدور التشخيصي لمكونات نظام المتممة C3,C4 عند مرضى الذئبة الحمامية

د. فيصل رضوان*

د. رمال أسعد**

علي القطاش***

(تاريخ الإيداع 26 / 6 / 2021. قُبل للنشر في 23 / 9 / 2021)

□ ملخص □

الذئبة الحمامية الجهازية هي مرض مناعي ذاتي، وهي مرض جهازية مزمن مجهول السبب ، تصيب أكثر من مليون شخص سنويا، الهدف من هذه الدراسة معايرة C3,C4 عند مرضى الذئبة الحمامية وتحري دور هذه المشعرات في تشخيص المرض، خلال الفترة 2/كانون الأول/2019 الى 1/ تشرين الأول / 2020، تم جمع عينات مصل من 33 مريضا بالذئبة الحمامية من المراجعين لمشفى تشرين الجامعي، تراوحت أعمارهم بين (18-60) سنة، وتم اجراء اختبار المتممة بواسطة مقياس العكارة المناعية (immunturbidimetric test) وتم ملاحظة وجود انخفاض في قيمة C3 عند 33% من المرضى بينما باقي العينات كانت القيمة طبيعية، و 12% من المرضى كانت قيمة C4 منخفضة وباقي العينات كانت طبيعية.

الكلمات المفتاحية: المناعة الذاتية ، الذئبة الحمامية الجهازية ، المتممة C3,C4

* مدرس - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية radwanfaisal1965@gmail.com

** أستاذ مساعد - كلية الصيدلة - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية rimalassaad3@gmail.com

*** طالب ماجستير - كلية الصيدلة - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية pharmacistali2@gmail.com

The Diagnostic Role Of The Complement C3,C4 In Patients With Systemic Lupus Erythematosis

Dr. Faisal radwan^{*}
Dr Remal Asaad^{**}
Ali alkattash^{***}

(Received 26 / 6 / 2021. Accepted 23 / 9 / 2021)

□ ABSTRACT □

Systemic lupus erythemetosis (SLE) is an autoimmune disease and chronic systemic disease with unknown etiology influential more than one million individuals each year. The aim of this study is to substantiation the impact of C3,C4 in patients with Systemic lupus erythemetosis. During the period 2/January/2019 to 1/October/2020, thirty three patients (32femal: 1male) with Systemic lupus erythemetosis that diagnosed by specialist with ages ranged between (15-60) years, by using C3,C4 immunturbidimetric test. of all patient, 33% have low level of serum C3, 12% have low level of serum C4

Keywords: Autoimmunity , Systemic lupus erythemetosis, C3,C4.

^{*}Assistant Professor, faculty of medicine- Tishreen university, Lattakia, Syria. radwanfaisal1965@gmail.com

^{**}Assistant Professor, faculty of pharmacy- Tishreen university, Lattakia, Syria. rimalassaad3@gmail.com

^{***}Master's student at faculty of pharmacy- Tishreen university, Lattakia, Syria. pharmacistali2@gmail.com

مقدمة

الجهاز المناعي هو شبكة من الجزيئات والخلايا والأنسجة و الأعضاء التي تعمل سوية للدفاع عن الجسم تجاه العوامل المرضية ، لكن أحيانا يحصل فشل في آليات التعرف المناعي فيصبح الجهاز المناعي غير قادر على التمييز بين المستضدات الذاتية و غير الذاتية فيبدأ بإنتاج أضداد موجهة ضد مستضداته و يهاجم خلاياه و أنسجته الذاتية. [1]

الذئبة الحمامية الجهازية هي مرض مناعي ذاتي يتميز بإنتاج أضداد لمكونات في نواة الخلية بالارتباط مع مظاهر سريرية متنوعة [2]، سريريا تصيب الذئبة الحمامية البالغين و بشكل خاص النساء في سن النشاط التناسلي (20-40 سنة) ، معدل إصابة الإناث بالنسبة للذكور هي (1:9) لصالح الإناث كما يمكن للذئبة الحمامية أن تصيب الأطفال حيث أن 8% الى 15% من المرضى هم من الأطفال [3]، الاستروجينات و بشكل خاص (17-oestradiol, Estradiol) ومستقلباتها تلعب دورا هاما في الذئبة الحمامية [4]. الموجودات الامراضية الأولية عند مريض الذئبة الحمامية هي الالتهاب و ترسب في المعقدات المناعية يقود الى التهاب في مكان الترسيب. [5]

الآلية الامراضية الدقيقة للذئبة الحمامية لم يتم كشفها بالضبط ، كما ترتبط الذئبة مع وجود قصة عائلية وخصوصا بين الأقارب من الدرجة الأولى ، وقد تكون الذئبة مترافقة مع أمراض مناعية ذاتية أخرى مثل فقر الدم المناعي الذاتي و فرقرية نقص الصفائح المناعية والتهاب الدرقية ، العوامل الجينية تلعب دورا هاما في زيادة الأهمية لحصول المرض ، لكن معظم حالات الذئبة الحمامية هي حالات فردية بدون وجود عامل وراثي وهذا يقترح أن العوامل البيئية يمكن أن تكون مسؤولة عن تطوير المرض. [6]

نظام المتممة يتألف من شبكة من البروتينات المنظمة التي تشكل جزءا هاما من الجهاز المناعي الفطري ، بعض هذه البروتينات منحل بالبلازما و بعضها مثبت على سطح الخلايا ، المهمة الأساسية لمكونات المتممة هي إيقاف غزو الميكروبات ، بروتينات المتممة الغشائية تعمل كمستقبلات لربط المركبات المستهدفة ، و تقبل المتممة يؤدي الى طهاية العوامل الممرضة و ازلتها بالبالعات و حل جدارها الخلوي. [7]

تفعيل المتممة يحصل بثلاث طرق مختلفة : السبيل الكلاسيكي - السبيل البديل - سبيل البروتينات المعتمدة على اللكتين ، تتواجد بروتينات المتممة بشكل معطل ضمن البلازما و بوجود الإشارة المناسبة تتفعل تسلسليا بشكل شلالى ، الطرق الثلاثة تلتقي عند المكون C3 (الذي يشكل البروتين المتمم الأكثر وفرة في البلازما) و بنتيجة التفعيل تتشكل مركبات (C_{3a}, C_{3b}, C_{5a}, C_{5b}) والتي تلعب دورا أساسيا في وظائف المتممة، منظمات المتممة تحمي الأنسجة من الأذية الناجمة عن التفعيل الدائد لشلال المتممة ، خلال السنوات الماضية تبين أن المتممة ليست هامة فقط في قتل العوامل الممرضة الغازية لكنها تتضمن منظمات هامة و مفعلات للعديد من الوظائف المناعية الخلوية و الخلطية. [8]

الارتباط بين نظام المتممة و الذئبة الحمامية هو ارتباط عكسي متناقض، حيث ارتبط التفعيل الزائد لنظام المتممة مع تفاقم في حالة المرضى [9]، يوجد العديد من الفرضيات التي تحاول شرح دور المتممة في امراضية الذئبة الحمامية :

أولا : عوز في مكونات المتممة و بشكل خاص (C3,C4) يحمل خطر كبير لتطور المرض حيث أن العوز في مركبات المتممة يؤدي الى إزالة غير مناسبة للبقايا المتماوتة و المعقدات المناعية و تعطل إزالة المعقدات المناعية هو عامل أساسي من العوامل المساهمة في امراضية الذئبة الحمامية الجهازية. [10]

ثانياً: النظرية الثانية تركز على الدور الهام الذي تلعبه المتممة في التحمل الذاتي بواسطة تحديد عتبة نشاط الخلايا التائية و البائية حيث تبين وجود دور تنظيمي هام للمتممة في الحماية من الاستجابة المناعية للمستضدات الذاتية و تحفيز قتل للمفاويات المتفعلة ذاتياً. [11]

خلال هذه الدراسة تم معايرة مستويات المتممة (C3,C4) عند مجموعة من مرضى الذئبة الحمامية لمعرفة فيما اذا كان لها دور في تشخيص المرض .

أهمية البحث وأهدافه

أهمية البحث :

نظراً للانتشار المتزايد للأمراض المناعية الذاتية و صعوبة معالجة هذا النوع من الأمراض في حال تأخر اكتشافه أصبح البحث عن العوامل التشخيصية النوعية ضرورة ملحة ، تتميز اختبارات المتممة عن باقي التحاليل المخبرية المتعلقة بالمناعة الذاتية بسهولة الإجراء و انخفاض التكلفة وهذا يخفف العبء على المريض و المخبري في آن واحد .

أهداف البحث :

قياس المستويات المصلية لبروتينات المتممة C4,C3 عند مجموعة من مرضى الذئبة الحمامية اللذين هم في طور التشخيص .

طرائق البحث ومواده:

شملت مجموعة المرضى (33) مريض تم تأكيد تشخيصهم بالذئبة الحمامية تراوحت أعمارهم بين (15-60) بمتوسط عمر (29) سنة . و تم جمع عينات الدم من المرضى قبل خضوعهم لأي معالجة .
- جمع المصول :

تم أخذ موافقة المرضى قبل أخذ العينة ومن ثم تم جمع الدم في أنبوب جاف مخلى من الهواء و بعدها تم ترك العينة لتتخثر في درجة حرارة الغرفة لمدة نصف ساعة و من ثم تم تثقيب الأنبوب و بعدها قمنا بعزل المصل و تخزينه في درجة الحرارة (-20) مئوية حتى جمع كل العينات
- الفحوص المخبرية :

تم تحديد مستويات C3,C4 باستخدام كيت لشركة Biorex البريطانية باستخدام مبدأ العكارة المناعية Immunoturbidometry
تحليل الإحصاء الحيوي :

التحليل الاحصائي تم باستخدام برنامج spss و تم اختبار طبيعية توزع العينات باستخدام اختبار KolmogroveSmirnov ، اختبار Mann-whitney لمقارنة المتغيرات اللامعلمية و اختبار كاي مربع لدراسة الارتباط بين المعالم و الاختلافات تم اعتبارها معنوية عند مستوى ($P > 0.05$)

النتائج والمناقشة

النتائج

الدراسة تضمنت 33 مريض بالذئبة الحمامية (32 اناث و 1 ذكر) و 30 شخص كمجموعة شاهد، العمر الوسطي للمرضى كان (29 سنة) و متوسط أعمار الشاهد (31 سنة) . من أصل (33) مريض بالذئبة الحمامية هناك (11) مريض كان لديهم مستويات C3 منخفضة عن القيم الطبيعية و كان هناك (22) مريض كانت مستويات C3 طبيعية، أما عينة الشاهد فقد كانت جميع القيم طبيعية. أما من ناحية اختبار C4 فقد كان هناك (4) مرضى لديهم مستويات منخفضة و كانت كل القيم طبيعية عند مجموعة الشاهد. اختبار أضداد النواة (ANA) كان إيجابيا عند (31) مريضا و كان الاختبار سلبى عند مريضين من أصل (33) مريض، أما عينة الشاهد فقد كان هناك نتيجة إيجابية واحدة و باقي العينات سلبية، وقد تم تلخيص هذه النتائج بالجدول التالي:

الشاهد	الذئبة الحمامية الجهازية	الاختبار	
		0	11
30	22	طبيعي	
0	4	منخفض	C4
30	29	طبيعي	
29	2	سلبى	ANA
1	31	ايجابي	

المناقشة

الذئبة الحمامية هي مرض مناعي ذاتي غير معروف الآلية الامراضية ذلك بأنه مزيج معقد من التظاهرات السريرية، حيث أنه تم تعريف SLE كمجموعة من الاضطرابات المتنوعة و التظاهرات السريرية التي تتراوح من أمراض مهددة للحياة بشكل مباشر من خلال التأثير على أعضاء أساسية كالقلب و الرئة و الكلية. نظام المتممة له وظيفة هامة كمكون مناعي، لكن التفعيل الشاذ يمكن أن يقود الى أذية نسيجية، كما أن عوز المتممة يؤدي الى الإصابة بالانتانات و أيضا تطور أمراض المناعة الذاتية و بشكل خاص الذئبة الحمامية. [12]

يوجد ثلاث طرق رئيسية من أجل تفعيل المتممة : هي الطريق الكلاسيكي و البديل و طريق اللكتين ، بغض النظر عن الطريق المفضل فان تفعيل المتممة تشكيل بعض المكونات التي تحرض البلاعم و الخلايا المناعية الأخرى، و تشكيل المعقد المهاجم للأغشية الذي يحل الخلايا الغازية.

المتممة سلاح ذو حدين : التفعيل المناسب ضروري من أجل قتل البكتيريا و إزالة البقايا المتماوتة، بينما التفعيل الزائد يمكن أن يسبب ضررا على نسج العضوية و يقاوم من الإصابة النسيجية لكن مازالت هذه النظرية موضع جدل. [9]

في الدراسة الحالية تم قياس مستويات C3,C4 في مصل المرضى اللذين يعانون من الذئبة الحمامية، C4 اختير ليقاس كمكون للسبيل الكلاسيكي أو اللكتين فهو الأسهل معايرة من بين كل المكونات بالإضافة الى المكون C3 الذي يعتبر المكون الرئيس للمتممة والأكثر وفرة في المصل، بالإضافة الى أن قياسهما سوية يمكن أن يحسن من فهمنا للآليات الامراضية للذئبة الحمامية التي يمكن أن تشترك بها المتممة.

في هذه الدراسة 33% من المرضى كان لديهم مستويات منخفضة من C3 وباقي المرضى كانت لديهم المستويات طبيعية ولدى المقارنة مع مجموعة الشاهد كان هناك فروق ذات دلالة إحصائية بين المجموعتين أما من ناحية المكون C4 فقد كان هناك انخفاض في قيمة C4 عند (12%) من المرضى ولدى المقارنة مع مجموعة الشاهد لم يكن هناك فروق ذات دلالة إحصائية بين المجموعتين

ويمكن تفسير هذه النتائج بوجود تفعيل زائد للسبيل الكلاسيكي واستهلاك في المكونات مع انخفاض في الإنتاج وزيادة في الهدم كما يمكن رد هذا الانخفاض الى وجود عوز متمائل للواقع أو متخالف للواقع في الأليات انتاج (C3,C4)، حيث وجد الباحث اينيف و زملاؤه عام 2002 أن تطور الذئبة الحمامية في غياب التفعيل الزائد لسبيل المتممة الكلاسيكي و البديل يقترح وجود غياب في اليلات انتاج C3,C4 وقد اعتبر كمعيار في امراضية SLE.[13] في عام 1973 جرت دراسة على 55 مريض بالذئبة الحمامية ووجدت بأن المستويات المنخفضة من C4 هي الأشيع بين مجموعة المرضى ، وقد جاءت دراستنا بنتائج مختلفة حيث كانت نسبة المرضى اللذين لديهم انخفاض في المكون C3 هي الأعلى.

واحدة من الفرضيات التي تم اقتراحها لنشوء أمراض المناعة الذاتية عند من يعوزون مكونات المتممة هو اضطراب في إزالة الحطام الخلوي و المعقدات المناعية المترسبة و هذه النظرية تم تسميتها ب" waste-disposal" حيث أن الإزالة غير الفعالة للبقايا المتماوتة يعد مصدرا للمستضدات الذاتية و من المحتمل أنه يحرض حصول أمراض المناعة الذاتية. فالنقاط المستضدات الذاتية بواسطة الخلايا التغصنية وما يتبعه من تحريض للخلايا التائية وإنتاج خلايا بائية فعالة ذاتيا و أضداد ذاتية و أيضا انخفاض معدل المعقدات المناعية المترسبة يؤدي الى التهاب موضعي و أذية و حيث أن جهاز المتممة له دور كبير في عمليات الإزالة والتنظيف للمعقدات المناعية و للحطام الخلوي للخلايا المتماوتة و خصوصا مكونات الطريق الكلاسيكي C1,C2,C4 التي تكون أساسية في هذه العملية.[14]

نظرية أخرى وهي حصول عيب في التحمل الذاتي Self-tolerance والتي ربما تحصل عند الأشخاص اللذين يعوزون مكونات المتممة دراسات تم إجراؤها على الفئران أكدت أنه وخلال نضج الجهاز المناعي المتممة تلعب دورا في التخلص من Self reactive lymphocyte في الخلايا الجريبية التغصنية للنسج للمفاوية المحيطة مثل الطحال والعقد للمفاوية مستقبلات للمتممة CR1 (CD35) و CR2(CD21) تساعد على التعرف على الخلايا البائية المتفعلة ذاتيا وذلك بربط وتقديم الأضداد الذاتية لهذه الخلايا البائية ، كما أن نظام المتممة يعمل كحلقة وصل بين المناعة الطبيعية و المناعة المكتسبة.[14]

بالإضافة الى ظهور بعض الأدلة على تورط المتممة في الآلية الامراضية لبعض أمراض المناعة الذاتية مثل الذئبة الحمامية الجهازية حيث أنه يوجد أدلة نسيجية كافية بأن المتممة تسبب أذيات نسيجية في SLE ، أثبتت الدراسات المناعية المفلورة ترسب الغلوبولينات المناعية و المتممة في كبيبات الكلية وفي جدران الأوعية الدموية للجلد و ترسب المعقدات المناعية في الكلية توسط التفعيل الزائد للمتممة و ترسب مكونات المتممة . كما أظهر بعض المرضى مستويات منخفضة من CR1 الذي يتوسط إزالة المعقدات المناعية الجائلة.[14]

الاستنتاجات والتوصيات

تشير نتائج الدراسة التطبيقية التي أجريت على مجموعة مرضى الذئبة الحمامية الى وجود علاقة عكسية بين وجود المرض و بين مستويات المتممة C3,C4 و كان انخفاض في مستويات C3 هو الأشيع و كانت العلاقة معنوية وذات دلالة إحصائية بين انخفاض مستويات C3 ووجود المرض أما العلاقة بين المستويات المنخفضة من C4 ووجود المرض فهي غير معنوية، وعليه يوصى باجراء اختبار المتممة C3 عند الشك بوجود الذئبة الحمامية الجهازية. لكن يبقى اختبار أصداد النواة هو الاختبار الأكثر حساسية على الرغم من نوعيته المنخفضة.

References

1. Anaya, J.M., *The autoimmune tautology*. Arthritis Res Ther, 2010. 12(6): p. 147.
2. Papadimitraki, E.D. and D.A. Isenberg, *Childhood- and adult-onset lupus: an update of similarities and differences*. Expert Rev Clin Immunol, 2009. 5(4): p. 391-403.
3. Rahman, A. and D.A. Isenberg, *Systemic lupus erythematosus*. N Engl J Med, 2008. 358(9): p. 929-39.
4. Khan, W.A., et al., *Catecholestrogens: possible role in systemic lupus erythematosus*. Rheumatology (Oxford), 2009. 48(11): p. 1345-51.
5. Habibi, S., M.A. Saleem, and A.V. Ramanan, *Juvenile systemic lupus erythematosus: review of clinical features and management*. Indian Pediatr, 2011. 48(11): p. 879-87.
6. Lee, H.S. and S.C. Bae, *What can we learn from genetic studies of systemic lupus erythematosus? Implications of genetic heterogeneity among populations in SLE*. Lupus, 2010. 19(12): p. 1452-9.
7. Thompson, A.J., et al., *Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria*. Lancet Neurol, 2018. 17(2): p. 162-173.
8. Sarma, J.V. and P.A. Ward, *The complement system*. Cell Tissue Res, 2011. 343(1): p. 227-35.
9. Chen, M., M.R. Daha, and C.G. Kallenberg, *The complement system in systemic autoimmune disease*. J Autoimmun, 2010. 34(3): p. J276-86.
10. Horak, P., et al., *Complement system in SLE as a target for antibodies*. Curr Rheumatol Rev, 2013. 9(1): p. 34-44.
11. Trendelenburg, M., *Antibodies against C1q in patients with systemic lupus erythematosus*. Springer Semin Immunopathol, 2005. 27(3): p. 276-85.
12. Sturfelt, G. and L. Truedsson, *Complement and its breakdown products in SLE*. Rheumatology (Oxford), 2005. 44(10): p. 1227-32.
13. Einav, S., et al., *Complement C4 is protective for lupus disease independent of C3*. J Immunol, 2002. 168(3): p. 1036-41.
14. Vignesh, P., et al., *Complement in autoimmune diseases*. Clin Chim Acta, 2017. 465: p. 123-130.